

## Efecto analgésico de la oxitocina en dolor nociceptivo térmico inducido en ratas

### Analgesic effect of oxytocin in the thermal-induced nociceptive pain in rats

Rafael Camones<sup>1\*</sup>; Roberto Ybáñez-Julca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Av. Pardo N°4045 Campus Ciencias de la Salud, Chimbote – Perú. [consultasrdcm@gmail.com](mailto:consultasrdcm@gmail.com)

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia y BQ, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú. [rybanez@unitru.edu.pe](mailto:rybanez@unitru.edu.pe)

\*Autor correspondiente: [consultasrdcm@gmail.com](mailto:consultasrdcm@gmail.com) (R. Camones)

#### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo fue evaluar el efecto analgésico de la oxitocina en el dolor nociceptivo térmico inducido en ratas. **Material y Método:** Se emplearon 30 ratas divididas en 4 grupos y tratados vía intraperitoneal como: (1) Control: agua destilada 0.1 ml/100g; (2) Oxitocina 10 UI/kg; (3) Oxitocina: 30 UI/kg y (4) Tramadol 20 mg/kg. Los animales fueron sometidos a evaluaciones de respuesta nociceptiva pre y post tratamiento a través de la determinación del periodo de latencia de la aparición de la respuesta al dolor (umbral doloroso) en el Hot-Plate (Placa Caliente). **Los resultados** evidencian mayor efecto analgésico en la oxitocina a dosis de 30 UI/kg logrando aumentar el umbral doloroso 100% más que su medición basal a los 15 minutos; así mismo no se observaron cambios significativos en el umbral doloroso a dosis de 10 UI/kg. Por otro lado, las ratas tratadas con tramadol presentaron una elevación de 50% de su umbral doloroso en relación a su medición basal. **Conclusiones:** La Oxitocina 30 UI/kg presenta efecto analgésico en el dolor térmico inducido en ratas no ovariectomizadas,  $p < \alpha = 0.01$ .

Palabras clave: Oxitocina; Dolor; Plato caliente.

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim was evaluate the analgesic effect of oxytocin in the thermal-induced nociceptive pain in rats. **Materials and Methods:** We used 30 rats divided into 4 groups and treated intraperitoneally as: (1) Control: 0.1 ml/100g distilled water, (2) Oxytocin 10 IU / kg, (3) Oxytocin 30 IU / kg and (4) Tramadol 20 mg / kg. The animals were evaluated nociceptive response before and after treatment by determining the latency period for onset of response to pain (pain threshold) in the Hot-Plate (Hot Plate). **Results:** According to the results oxytocin was greater analgesic effect at a dose of 30 IU / kg increased the pain threshold achieved 100% more than their baseline measurement at 15 minutes, so it is not significant change in pain threshold at a dose of 10 IU / kg. On the other hand, rats treated with tramadol had a 50% elevation of pain threshold in relation to their basal meditation. **Conclusions:** oxytocin 30 IU / kg show an analgesic effect on thermal induced pain in rats dont ovariectomizadas  $p < \alpha = 0.01$ .

Key words: Oxytocin; Pain; Hot Plate

#### 1. INTRODUCCIÓN.

La oxitocina es un neuropéptido sintetizado en el núcleo paraventricular y núcleo supraóptico del hipotálamo, desempeña un papel importante en el parto, la lactancia, comportamiento social y la memoria, Petersson, 2001.

La oxitocina posee efectos periféricos (hormonales) y centrales en el cerebro (neurotransmisor) Lundberg, 1994 y está íntimamente involucrada en la modulación de múltiples funciones fisiológicas y psicológicas, Goodin, et al.2015.

Recientemente, se ha informado que la oxitocina actuaría como un neurotransmisor o neuromodulador en el sistema nervioso central. Se refiere que la oxitocina inyectada a nivel de sustancia gris periacueductal (PAG)

participa en la modulación del dolor por la influencia de L-Ek, M-Ek and  $\beta$ -Ep rather than DynA, Yang J et al 2011.

Se ha demostrado el efecto de la oxitocina y la conducta prosocial en las respuestas del cerebro a dolor directo, concluyendo que la empatía puede ser mejorada por la oxitocina, un neuropéptido conocido por ser crucial en la conducta afiliativa, y las diferencias individuales en la conducta prosocial se asocia positivamente en el cerebro respuestas empáticas, Uvnas-Moberg K, 2005.

La oxitocina reduce la activación de la amígdala cuando los participantes recibieron la estimulación dolorosa sí mismos (en la condición de no social), Todd K, et al 2000 y Singer T 2008.

En otra evidencia, se tuvo como propósito examinar la relación entre los niveles plasmáticos de oxitocina (OT) y la sensibilidad al dolor, para explorar la relación de OT con otros factores que influyen en la percepción del dolor, luego del estudio llegaron a la conclusión, que se sabe que los afroamericanos (AA) experimentan mayor dolor asociado sometidos a una variedad de condiciones clínicas, y una mayor sensibilidad al dolor experimental en relación con los blancos no hispanos (W) por ello el estudio concluye que los resultados sugieren que la función oxitocinérgica reducida puede ser uno de los múltiples factores biológicos que contribuyen a una mayor sensibilidad al dolor isquémico experimental, en los afroamericanos en comparación con los blancos como lo demuestran, Todd K, Deaton C, D'Amato A, Goe L. 2000.

Se demuestra, asimismo, que los niveles plasmáticos de oxitocina es baja en pacientes con dolor abdominal de origen psicósomático y la enfermedad inflamatoria intestinal. La medición de oxitocina plasmática puede ser de alguna ayuda en el diagnóstico diferencial de dolor abdominal recurrente, pero no diferencia entre el dolor psicósomático y el dolor abdominal asociado con enfermedad inflamatoria intestinal, según Evans JJ, 1996; Alfven 2004.

Por otro lado, los analgésicos más difundidos como la morfina, otros opiáceos y la aspirina, entre otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), "nonsteroidal anti-inflammatory drugs", como el ibuprofeno, tienen sus limitaciones en eficacia y seguridad.

Por ello se planteó el siguiente problema ¿Cuál es el efecto de la oxitocina a dosis creciente en el dolor nociceptivo térmico inducido en *Rattus rattus* sin ovariectomizar?. Cuya hipótesis fue: La Oxitocina a dosis creciente presenta efecto analgésico en dolor nociceptivo térmico inducido en *Rattus rattus* var. Holtzman, según el modelo de dolor agudo Hot plate ó Plancha caliente.

Fue la intención del presente trabajo de investigación evaluar el efecto analgésico de la Oxitocina a dosis creciente en dolor nociceptivo térmico mediante el modelo experimental de Hot plate ó plancha caliente en *Rattus rattus* var. Holtzman sin ovariectomizar, y descubrir nuevas propiedades farmacológicas (Pleiotrópicas) de la oxitocina, que serán de aplicación en pacientes en un futuro muy próximo.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Material Biológico

Se emplearon especímenes de *Rattus rattus* var. Holtzman, hembras de 2 - 4 meses de edad, aparentemente sanos procedentes del Bioterio del Instituto Nacional de Salud - Lima, peso corporal promedio entre 166.5 g. con alimentación a base de cebada, maíz y agua ad libitum.

### 2.2 Material Farmacológico

- a) Hormona oxitocina de Laboratorio Zigma Aldrich Chemie USA 500 UI-03251. (567UI/mg. Lote #SLBM4784VPcode: 10021114140)
- b) Tramadol de 50mg/ml - Ampolla 1ml (Tramal) del laboratorio Grunenthal. Lote 29504 FV 01/2019.

### 2.3 Área de estudio:

Los ensayos fueron realizados en las instalaciones del Laboratorio de Investigación de Farmacología y la Unidad de Bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo.

### 2.4 Preparación de los animales

Se utilizó 24 *Rattus rattus* var. Holtzman, hembras jóvenes, de 1.5-2 meses de edad, con un peso corporal promedio entre 166.5 g. Distribuidas de una manera aleatoria en cuatro grupos de seis ratas cada uno. Se colocaron las ratas en jaulas de crianza individuales, con un ciclo de luz-oscuridad 12 horas a temperatura

ambiental aproximada de 23°C. Diez días antes de iniciar el experimento, las ratas recibieron una dieta normocalórica, normoproteica y agua *ad libitum* para su aclimatación.

## 2.5 Tratamiento experimental

Después de la evaluación basal del umbral doloroso, se administraron los fármacos por vía intraperitoneal (VIP), según corresponda:

Grupo C (Control): Dosis de agua destilada 0.1 ml/100g;

Grupo D1: Dosis de Oxitocina 1 de 10 UI/kg;

Grupo D2: Dosis de Oxitocina 2 de 30 UI/kg,

Grupo P (Patrón): Dosis de tramadol de 20mg/Kg.

Posteriormente se realizaron mediciones del umbral doloroso a los 15, 30, 60 y 90 (Sólo para verificación) minutos.

## 2.6 Modelo de Hot plate ó placa caliente para evaluar efecto analgésico o antinociceptivo.

Evaluamos el umbral doloroso de cada rata antes del tratamiento; así como 20 minutos después de la administración de los fármacos.

Se registró el tiempo de corte de 30 segundos, para animales que no responden al estímulo térmico.

Las ratas colocadas en una superficie caliente se lamieron a menudo las patas, delanteras primero. El registro del Periodo de Latencia (PL) de respuesta nociceptiva se midió como **la cantidad de tiempo transcurrida desde que el animal es colocado en la placa caliente hasta que este lame una de sus patas, frontales o posteriores.**

## 2.7 Consideraciones éticas

Se tomó en cuenta las normas éticas internacionales de trabajo con animales de experimentación.

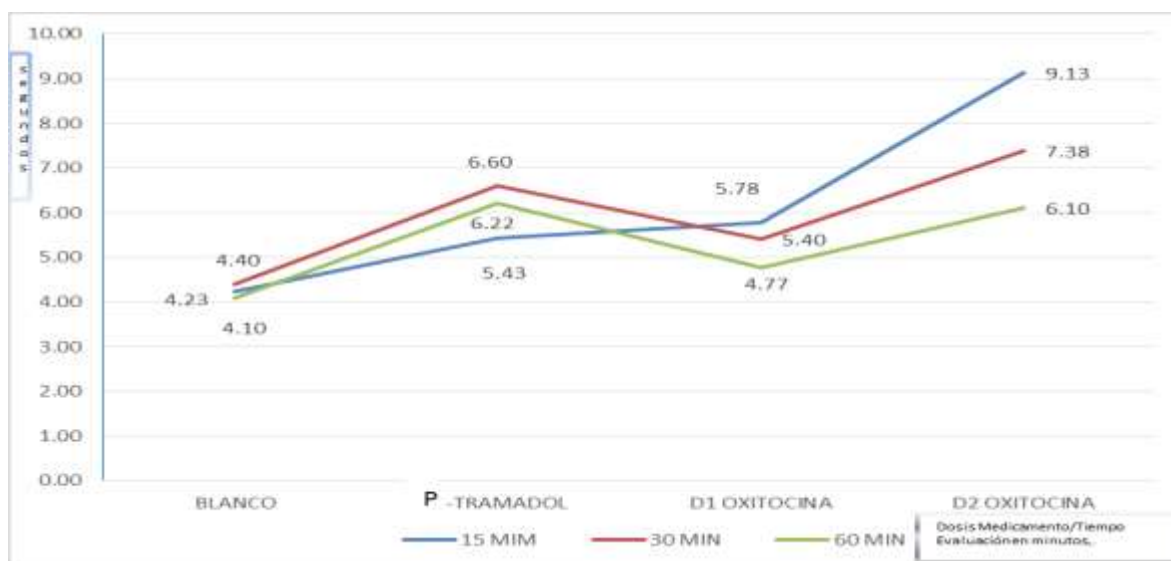
## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 1:** Tiempo de reacción de *Rattus rattus var. Holtzman* frente al estímulo nociceptivo térmico en ratas no ovariectomizadas

TIEMPO Minutos (T)		DOSIS	Media	Desviación típica
15T	dime nsion 2	20C	4,2333	0,436
		20P	5,4333	1,354
		D1	5,7833	0,884
		D2	9,1333	2,375
		Total	6,1458	2,299
30T	dime nsion 2	20C	4,4000	0,322
		20P	6,6000	0,933
		D1	5,4000	1,136
		D2	7,3833	1,088
		Total	5,9458	1,450
60T	dime nsion 2	20C	4,1000	0,622
		20P	6,2167	0,992
		D1	4,7667	1,197
		D2	6,1000	1,174
		Total	5,2958	1,321
Total	dime nsion 2	20C	4,2444	0,465
		20P	6,0833	1,155
		D1	5,3167	1,103
		D2	7,5389	2,012
		Total	5,7958	1,758

Fuente: Tabla de datos experimentales.

15T =15 Minutos; 30T= 30 Minutos; 60 T=60 Minutos.



**Figura 1:** Tiempo de reacción de *Rattus rattus var. Holtzman* frente al estímulo nociceptivo térmico en ratas no ovariectomizadas.

**Tabla 2:** ANALISIS DE VARIANZA (DBCA: Diseño en bloque completamente al azar)

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	9.480	2	4.740	2.938	0.060
Dosis	103.632	3	34.544	21.412	0.000
Error	106.477	66	1.613		
Total corregida	219.589	71			

Dado que el análisis de varianza nos muestra que existe diferencia significativa entre las dosis de tratamientos se realizó la post prueba de Duncan al 5%.

**Tabla 3:** Prueba de Duncan al 5% de las Dosis de tratamiento aplicadas en *Rattus rattus var. Holtzman* no ovariectomizadas, frente al estímulo nociceptivo térmico.

Dosis de tratamiento	N	Subconjunto		
		1	2	3
Duncan	20C	18	4,2444	
	D1	18		5,3167
	20P	18		6,0833
	D2	18		7,5389
Sig.		1,000	0,075	1,000

Donde: Grupo Blanco (20C): Agua destilada 0.1 ml/100g; D1: Grupo Oxitocina 1: 10 UI/kg; D2: Grupo Oxitocina 2: 30UI/kg, Grupo Control (20P): Tramadol a dosis de 20mg/Kg.

**Tabla 4:** Prueba de Duncan al 5% para diferencia significativa entre los tiempos de exposición al Hot plate aplicadas en *Rattus rattus* var. *Holtzman* no ovariectomizadas.

Tiempo		N	Subconjunto	
Duncan			1	2
	60,00	24	5,2958	
	30,00	24	5,9458	5,9458
	15,00	24		6,1458
	Sig.		0,081	0,587

Del análisis de Duncan, se observa que los dos tiempos de los tres difieren significativamente entre sí, cabe señalar los tiempos 60 y 30 minutos se encuentran al mismo nivel, no existiendo diferencias entre ellas al igual que los tiempos 30 y 15 minutos. También se observa que el tiempo medio de resistencia al dolor en el Hot Plate es menor a 60 que a los 15 minutos de exposición.

El dolor es una manifestación de un proceso celular en el que se daña la célula se ejerce un control riguroso sobre los parámetros a evaluar, como la naturaleza del dolor, la intensidad, duración, frecuencia y localización del estímulo. Por tanto, se considera que el dolor experimental es necesario para la comprensión de los mecanismos que intervienen en la percepción del dolor y para evaluar los complejos sistemas que lo controlan, Gimpl 2001; Reeta (2006).

En el sistema nervioso, se han hallado neuronas específicas que contienen oxitocina en el núcleo paraventricular, de donde se envía proyecciones a diferentes zonas del cerebro y la médula espinal, incluidas las zonas implicadas en el dolor y la modulación transmisión, tales como periaqueductal gris, y los núcleos rafe capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal, Lawson (2012); Reeta (2006) y Singer (2008) y las últimas investigaciones mencionan que una nueva población de neuronas de oxitocina parvocelular controlan la actividad neuronal magnocelular y procesamiento inflamatorio del dolor. Eliava, et al. 2016.

Por lo que se plantea como hipótesis que la oxitocina juega un rol modulador de la respuesta dolorosa. La investigación demuestra que la oxitocina aumenta el periodo de latencia de la respuesta al dolor térmico; el cual es manifestado por el reflejo de lamido de pata observado en las ratas.

La investigación dirigida a la búsqueda de nuevas propiedades ó Pleiotrópicas de la oxitocina demuestra que realizando el análisis de varianza como se muestra en la Tabla 02 (DBCA: Diseño en bloque completamente al azar) los contrastes al nivel de significación del 5 %, del **tiempo** empleado en la prueba a la resistencia al dolor, presentado en la tabla 1 nos arroja una razón  $F=2.938$  cuya probabilidad  $p=0.06$  es superior al nivel de significación  $\alpha=0.05$  por tanto se evidencia que los tiempos a la resistencia del dolor ante el hot plate son estadísticamente iguales o que no existen diferencia entre ellas.

Mientras que al realizar el análisis de las dosis se verifica que la razón  $F=21.412$  la cual arroja una probabilidad  $p=0.0000$  inferior al nivel de significación  $\alpha=0.05$ , probando una diferencia altamente significativa entre las dosis de analgésicos frente al dolor en el hot plate, ratas no ovariectomizadas, dado que el análisis de varianza nos muestra que existe diferencia significativa entre las dosis de tratamientos se realizó la post prueba de Duncan al 5%.

En el análisis de las dosis (Tabla 03 Prueba de Duncan al 5% para Dosis) la tabla de subconjuntos homogéneos muestra por columnas los subgrupos de medias iguales, formados al utilizar el método de Duncan, se observa que tres de las cuatro dosis difieren significativamente entre sí, cabe señalar que la D1: Grupo Oxitocina 1: 10 UI/kg y el Tramadol a dosis de 20mg/Kg se encuentran al mismo nivel, no existiendo diferencias entre ellas.

En el análisis de los tiempos (Tabla 04 Prueba de Duncan al 5% para tiempos) se observa que el tiempo medio de resistencia al dolor en el Hot Plate es mayor cuando se utiliza la Dosis problema D2: Grupo Oxitocina a 30UI/kg. Del análisis de Duncan, se observa que los dos tiempos de los tres difieren significativamente entre sí, cabe señalar los tiempos 60 y 30 minutos se encuentran al mismo nivel, no existiendo diferencias entre ellas al igual que los tiempos 30 y 15 minutos. También se observa que el tiempo medio de resistencia al dolor en el Hot Plate es menor a 60 que en los 15 minutos de exposición.

Entre los experimentos previos realizados con oxitocina se concluyen que la oxitocina que se genera en el núcleo paraventricular del hipotálamo, se proyecta a lo largo de toda la médula espinal y es responsable de la producción de analgesia endógena, pues bloquea las fibras que provienen de los receptores de dolor localizados en la piel. Asimismo, utilizan herramientas farmacológicas para conocer la bioquímica del mecanismo de inhibición de los estímulos que causan dolor. Por ejemplo, inyectan oxitocina, glutamato,

naloxona o antagonistas selectivos de la oxitocina en la médula espinal de una rata, a cuyas patas traseras les aplican luego estímulos dolorosos. El hecho de no obtener respuesta con la inyección de oxitocina indica que la sensación de dolor se ha suprimido, Renfrew (2000) y Stubbs (2000).

Otro estudio experimental titulado “Rol de los receptores opioides  $\kappa$ - $\delta$  y en el efecto antinociceptivo de la oxitocina en respuesta al dolor inducido por formalina en ratones”, investiga el efecto de la oxitocina en respuesta al estímulo doloroso inducida por formol, un modelo de dolor tónico continuo. Los animales fueron inyectados con 0,1 ml de formalina al 1% en la pata derecha y en la izquierda con un volumen igual de solución salina normal. Los resultados indicaron que la oxitocina muestra un importante respuesta analgésica; tanto  $\kappa$ - $\delta$  y los receptores opioides, así como el voltaje de tomoscopia los canales de calcio parecen estar implicados en la antinociception inducida por oxitocina, se ve en varias investigaciones, Evans (1996); Grewen (2008); Reeta (12); Tsuda (1996); Yang (2011), Riem (2017), Manzano(2017).

Experimentos recientes han proporcionado una clara evidencia del papel de la oxitocina en la modulación de la nocicepción, Goodin, et al.2015 y nuevos posibles tratamientos. Preckel K( 2016), Manzano(2017).

#### 4. CONCLUSIONES.

El presente trabajo ha encontrado nuevas propiedades farmacológicas (Pleiotrópicas) a la oxitocina quien presenta efecto analgésico en dolor nociceptivo térmico inducido en ratas; siendo su dosis eficaz de 30 UI/kg a los 15 Minutos en ratas no ovariectomizadas, con un  $p < \alpha = 0.01$ , demostrando que existe diferencia significativa entre las dosis investigadas y presenta mejor efecto analgésico a los 7.53 segundos de resistencia al dolor, evidenciado al aplicar Duncan (Tabla 03). En la dosis de oxitocina 10 UI/kg y el tramadol a dosis de 20mg/Kg se evidencia similar efecto analgésico, no existiendo diferencia estadística entre ellas, siendo la oxitocina una alternativa terapéutica en lugar del tramadol.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Eliava M, Melchior M, Knobloch-Bollmann HS, Tang Y, Ciobanu AC, Chini B, Tan LL, Mitre M, Giese G, Charlet A, Grinevich V. 2016. A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling
- Evans JJ .2012. Equilibrar la ovulación y anovulación: integración de las ejes de equilibrio reproductivo y energético por neuropéptidos. Hum Reprod Update; 18 (3): 313-32.
- Flores D, Cervantes J, Munares O. 2005. Modelos Animales de Enfermedad. Ensayos Farmacológicos In vivo. 1er ed.
- Gimpl G, Fahrenholz F. 2001. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev. 81:2 629-83.
- Goodin BR, Ness TJ, Robbins MT. 2015 Oxitocina: un analgésico multifuncional para dolor crónico de tejido profundo Curr Pharm Des; 21 (7): 906-13.
- Grewen KM, Light KC, Mechlin B, Girdler SS. 2008. Ethnicity is associated with alterations in oxytocin relationships to pain sensitivity in women. Ethn Health; 13(3):219-41.
- Internacional Association for the study of pain subcommittee on taxonomy, 2011. 7-14.
- Kallak TK, Uvnäs-Moberg K. 2017. Oxytocin stimulates cell proliferation in vaginal cell line Vk2E6E7. Post Reprod Health.; 23(1):6-12.
- Lawson SN, 2012. La lesión nerviosa parcial induce cambios electrofisiológicos en la conducción (no lesionada) nociceptiva y neuronas DRG no nociceptivas: Posibles relaciones con aspectos periféricos dolor neuropático y parestesias. Dolor.; 153 (9): 1824-36.
- Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. Neuron. 2016. J Neuron.; Epub 89 (6): 1291-304.
- Manzano-García A, González-Hernández A, Martínez-Lorenzana G, Tello-García IA, Carranza M, Arámburo C, Condés-Lara M. 2017. Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide-dynamic-range neurons. Pain.; 158(11):2117-2128.
- Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. 2001. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. Peptides.; 22(9):1479–1484.
- Petersson M. 2017. Los niveles de oxitocina y cortisol de Handlin L. en los dueños de perros y sus perros son Asociado con los patrones de comportamiento: un estudio exploratorio. Front Psychol.; 8: 1796.
- Preckel K, Kanske P, Singer T, Paulus FM, Krach S. 2016. Ensayo clínico de efectos moduladores del tratamiento con oxitocina en la cognición social de orden superior en trastorno del espectro autista: un

- estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y prueba cruzada. *BMC Psiquiatría*.; 16 (1): 329.
- Reeta Kh, Mediratta PK, Rathi N, Jain H, Chugh C, Sharma KK. 2006. Role of kappa-and delta-opioid receptors in the antinociceptive effect of oxytocin in formalin-induced pain response in mice. *Regul Pept*.15;135(1-2):85-90.
- Renfrew MJ, Lang S, Woolridge M. 2000.Oxytocin for promoting successful lactation. *Cochrane Database Syst Rev* :2 CD000156.
- Riem MME, De Carli P, van IJzendoorn MH, Linting M, Grewen KM, Bakermans-Kranenburg MJ.2017. Emotional maltreatment is associated with atypical responding to stimulation of endogenous oxytocin release through mechanically-delivered massage in males. *Psychoneuroendocrinology*.;85:115-122.
- Singer T, Snozzi R, Bird G, Petrovic P, Silani G, Heinrichs M, Dolan RJ. 2008.Efects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion*.Dec;8(6):781-91.
- Stubbs TM. 2000. Oxytocin for labor induction. *Clin Obstet Gynecol*.43:3 489-94
- Törnhage C, Alfvén G.2015. Niños con dolor abdominal psicossomático recurrente muestra aumento de cortisol salival matutino y cortisol sérico alto concentraciones. *Acta Paediatr*. Dec; 104 (12): e577-80.
- Wiegand V, Gimpl G.2012. Especificación de la interacción del colesterol con el receptor de oxitocina usando un enfoque de receptor quimérico. *Eur J Pharmacol*.; 676 (1-3): 12-9.
- Yang J, Liang JY, Li P, Pan YJ, Qiu PY, Zhang J, Hao F, Wang DX. 2011. Oxytocin in the periaqueductal gray participates in pain modulation in the rat by influencing endogenous opiate peptides. *Peptidos*;32(6):1255-61.

## ANEXO

**Tabla 5:** Datos recolectados del proceso de experimentación del efecto analgésico de la oxitocina en dolor nociocectivo térmico inducido en *Rattus rattus* var. *Holtzman* en el laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional de Trujillo 2016.

GRUPOS		CODIGO	BASAL HOT PLATE	DESCRIPCION				HOT PLATE - EXPERIMENTO			
			PROM	POSOLOGÍA	PESO ( kg)	DOSIS (mg)	ADM (ml)	15 MIM	30 MIN	60 MIN	
SIN OVARECTOMIZAR	C-BLANCO	R1	BCF1	4.05	20	0.1679	3.4	0.07	3.8	4.5	3.1
		R2	BCM2	3.7	20	0.1416	2.8	0.06	3.7	3.8	3.7
		R3	BCR3	4.3	20	0.1731	3.5	0.07	4.5	4.3	4.2
		R4	BCA4	4.7	20	0.1704	3.4	0.07	4.5	4.7	4.4
		R5	BLS5	4.35	20	0.1688	3.4	0.07	4.1	4.6	4.3
		R6	BLI6	5.2	20	0.164	3.3	0.07	4.8	4.5	4.9
	P -TRAMADOL	R7	CPD1	4.15	20	0.1773	3.5	0.07	4.8	6.1	5.8
		R8	CPI2	4.4	20	0.1684	3.4	0.07	4.3	7	6.3
		R9	CBD3	4.1	20	0.1621	3.2	0.06	4.5	7.7	7.9
		R10	CBI4	5.1	20	0.1652	3.3	0.07	5.6	5.9	5.9
		R11	CCU5	5.3	20	0.1571	3.1	0.06	8	7.5	6.5
		R12	CLM6	3.65	20	0.1764	3.5	0.07	5.4	5.4	4.9
	D1 OXITOCINA	R13	D1CF1	3.25	10UI	0.1631	52.9	0.05	6.1	4.6	4.7
		R14	D1CM2	4.75	10UI	0.174	52.9	0.05	4.8	4.5	6.4
		R15	D1CR3	4.45	10UI	0.1716	52.9	0.05	6.9	7.4	3.2
		R16	D1CA4	3.15	10UI	0.1633	52.9	0.05	6.6	6	5.4
		R17	D1LS5	2.75	10UI	0.16	52.9	0.05	4.9	4.6	3.6
		R18	D1LI6	3.65	10UI	0.1581	52.9	0.05	5.4	5.3	5.3
	D2 OXITOCINA	R19	D2PD1	3.7	30UI	0.147	158.7	0.16	13.1	9.2	7.7
		R20	D2PI2	3.95	30UI	0.1742	158.7	0.16	8.3	6.3	6.2
		R21	D2BD3	5.3	30UI	0.1637	158.7	0.16	10.8	7.7	4.9
		R22	D2BI4	5.75	30UI	0.1717	158.7	0.16	8.1	7.1	7.3
		R23	D2CU5	4.35	30UI	0.1858	158.7	0.16	6.6	7.7	5.2
		R24	D2LM6	3.4	30UI	0.1705	158.7	0.16	7.9	6.3	5.3

**R**=Ratas numeradas y separadas por grupos como: Blanco (Control), Tramadol (Patrón), Dosis Oxitocina (D1 y D2), cada grupo tiene 6 especímenes.